



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 03 306 A 1**

⑤1 Int. Cl. 5:
A 61 K 9/12
A 61 K 9/127

②1 Aktenzeichen: P 42 03 306.3
②2 Anmeldetag: 6. 2. 92
④3 Offenlegungstag: 12. 8. 93

DE 42 03 306 A 1

⑦1 Anmelder:
IG Sprühtechnik GmbH, 7867 Wehr, DE

⑦4 Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 5047
Wesseling

⑦2 Erfinder:
Bauer, Kurt H., Prof. Dr., 7800 Freiburg, DE; Warne,
Gieselher, Dr., 7881 Herrischried, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Asthma oder Pulmonal-Aerosolzubereitungen mit Lecithin

⑤7 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Aerosolzubereitung, die neben den gebräuchlichen antiasthmatischen Wirkstoffen Lecithine oder Phospholipide als Hilfsstoffe enthält, ein Verfahren zur Herstellung von Aerosoldosen, die solche Aerosolzubereitungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Sprühaerosole.

DE 42 03 306 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Aerosolzubereitung, die neben den gebräuchlichen antiasthmatischen Wirkstoffen Lecithine oder Phospholipide als Hilfsstoffe enthält, ein Verfahren zur Herstellung von Aerosoldosen, die solche Aerosolzubereitungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Sprühaerosole.

Die Verwendung von Sprühaerosolen hat sich bei der Behandlung von Asthma, allergischer Bronchitis und anderer Atemwegserkrankungen als besonders vorteilhaft erwiesen. Insbesondere bei der Behandlung von Atemnot haben sie sich bewährt. Durch einen in die Mundöffnung gerichteten Sprühstoß kann sich der Patient eine relativ genau dosierte und als Aerosol feinst zerstäubte Menge an Wirkstoff(en) verabreichen, wobei die Wirkstoffe je nach Teilchengröße in Mund- und Rachenraum festgehalten werden bzw. in die Luftröhre, die Bronchien und schließlich in die Alveolen gelangen.

Antiasthmatische Aerosolzubereitungen enthalten in der Regel einen oder mehrere Wirkstoffe als Suspensionen in mikronisierter Form, aber auch in gelöster Form. Werden den Aerosolzubereitungen neben den Wirkstoffen noch Lecithine zugesetzt, so bilden sich beim Versprühen lungengewebs- und schleimhautfreundliche Liposome, die den Wirkstoff enthalten. Bei derartigen Aerosolzubereitungen, die unter Verwendung der physiologisch inerten, nicht brennbaren und daher in solchen Fällen besonders bevorzugten Fluorkohlenwasserstoffe als Treibmittel formuliert werden, treten verschiedene Probleme auf. Bei den üblicherweise als Treibgase verwendeten Fluorchlorkohlenwasserstoffen wie Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan und Dichlorfluormethan liegt die Aerosolzubereitung wegen der schlechten Wasserlöslichkeit dieser Treibgase als heterogene Dispersion, z. B. Suspension, Emulsion oder einem Gemisch dieser beiden Systeme vor. Ist ein Wirkstoff weder in Wasser noch in den Treibgasen löslich, dann wird er in dieser Zubereitung emulgiert bzw. suspendiert und nicht gelöst vorliegen. Um einer Inhomogenität bei der Applikation vorzubeugen, muß durch intensives Schütteln vor jeder Inhalation für eine ausreichende Gleichmäßigkeit des Aerosols gesorgt werden. Die Feinheit solcher Emulsionen oder der Suspensionen bzw. der suspendierten Partikel bestimmt nämlich nicht nur die Dosiergenauigkeit, sondern auch die Lungengängigkeit und damit die therapeutische Wirksamkeit in entscheidendem Maße.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Nachteile dieser aus dem Stand der Technik bekannten Sprühaerosole zu beseitigen. Es sollte deshalb vorzugsweise keine praktisch klare, homogene, kolloid- oder molekular-disperse Lösung bereitgestellt werden.

Es wurde überraschend gefunden, daß bei Ersatz der Fluorchlorkohlenwasserstoffe als Treibgas durch Dimethylether die Formulierungen praktisch als homogene, molekular-disperse Lösungen zu erhalten sind. Die oben genannten Nachteile entfallen. Von besonderer Bedeutung ist weiterhin, daß Dimethylether aufgrund seiner geringen Lipophilie bzw. wegen seiner Hydrophilie zu einer verbesserten Resorption des Wirkstoffs beiträgt. Eine weitere Verbesserung der erfindungsgemäßen Formulierungen wird durch den Zusatz von Wasser oder hydrophilen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, beispielsweise Ethanol, erzielt. Ethanol kann aber auch ganz oder teilweise durch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerol oder Etheralkohole, wie beispielsweise Polyethylenglykol, ersetzt werden. Diese

Zusätze verbessern die physiologische Unbedenklichkeit und erhöhen darüber hinaus auch die Lungenverträglichkeit des Therapeutikums. Weiterhin können als Resorptionsförderer und als lipophile Lösungsmittel auch noch Stoffe wie mittelkettige Triglyceride (z. B. Miglyol, Myritol), Fettsäureester niedriger Alkohole (z. B. Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Ethyloleat) und teilacetylierte Glyceride (z. B. Laurylacetyl-glycerid), vorzugsweise Rizinusöl bzw. ein lipophiles oder amphiphiles Agens, beispielsweise Tween 80 (Polysorbat 80) oder Tween 20, (Polysorbat 20), Span oder Arlacel 20 (Sorbitan-Fettsäureester), Triacetin, DMSO, PEG, Glycerol-fettsäureester oder ähnliches in Mengen von etwa 5–20%, bezogen auf die Wirkstoffdosis, eingesetzt werden. Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen noch Cholesterin und/oder Tocopherol enthalten.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen besteht darin, daß durch die Verwendung des Dimethylethers anstelle der FCKW-Treibmittel auch die Umweltverträglichkeit der Sprays verbessert wird.

Die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen können beispielsweise folgendermaßen zusammengesetzt sein:

| | |
|-----------------------------|------------|
| Wirkstoff | 0,05–5,0% |
| Sojalecithin S 100 (Lipoid) | 8,0–14,0% |
| Cholesterin | 0,5–4,0% |
| Tocopherol | 0,3–1,0% |
| Wasser | ad 100,0% |
| Ethanol (96%ig) | 26,0–42,0% |

| | |
|-------------|------------|
| Wirkstoff | 0,05–5,0% |
| Eilecithin | 6,0–8,0% |
| Cholesterin | 0,8–1,6% |
| Tocopherol | 0,5% |
| Wasser | ad 100% |
| Ethanol | 30,0–35,0% |
| Rizinusöl | 0,3% |

| | |
|------------|------------|
| Wirkstoff | 0,05–5,0% |
| Lecithin | 0,5–2,0% |
| Tocopherol | 0,2–1,0% |
| Wasser | 30,0–60,0% |
| Ethanol | 20,0–40,0% |

Eine typische Zubereitung der erfindungsgemäßen Aerosollösung setzt sich folgendermaßen zusammen:

| | |
|-----------------------------|---------|
| Wirkstoff | 0,05–5% |
| Sojalecithin S 100 (Lipoid) | 11,630% |
| Cholesterin | 1,163% |
| Tocopherol | 0,581% |
| Wasser | ad 100% |
| Ethanol (96%ig) | 36,047% |

Als Wirkstoffe können in den erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt werden: Beclomethason (0,1–1,0%), Budesonid (0,1–1,0%), DNCG (1,0–5,0%), Fenoterol (0,1–1,0%), Ipratropiumbromid (0,05–0,5%), Salbutamol (0,2–1,0%), Reproterol (0,5–2,5%) und Terbutalin (1,0–2,5%). Auch Mischun-

gen aus Beclomethason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid können vorteilhafterweise eingesetzt werden.

Als Lecithine bzw. Phospholipide können außer den obengenannten weiterhin Difettsäurephosphatidylcholine, Difettsäurephosphatidylglycerol, Dipalmitoylphosphatidylcholin und Stearoylpalmitoylphosphatidylglycerol eingesetzt werden.

Ein vorgegebenes Füllgewicht, z. B. 3 Gramm dieser Zubereitung, (Lösung), werden unter Einhaltung der vorgeschriebenen Füllgenauigkeit durch das Ventil einer luftdicht verschlossenen (vercrimpten) Aerosoldose eingefüllt. Anschließend wird unter Druck der verflüssigte Dimethylether durch das Ventil eingebracht. Die Menge an nachzufüllendem Dimethylether richtet sich nach dem Sollgewicht. Sie kann zwischen 50 bis 300 Gewichtsprozenten der Füllstoffmenge betragen. Vorteilhafterweise liegt die Dimethylethermenge zwischen 100 und 200 Gewichtsprozent pro Füllstoffmenge. Das Gewichtsverhältnis zwischen Wirkstofflösung und Dimethylether beträgt folglich zwischen 1 : 0,5 und 1 : 3, vorzugsweise zwischen 1 : 1 und 1 : 2.

Patentansprüche

1. Aerosolzubereitung bestehend aus einem oder mehreren antiasthmatischen Wirkstoffen sowie Lecithinen bzw. Phospholipiden als Surfactant, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibmittel Dimethylether und gegebenenfalls noch Zusatzstoffe enthält.
2. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoffe Lösungsmittel wie Wasser und/oder Alkohol zugegeben werden.
3. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkohol Ethanol und/oder Propylenglykol, Glycerol oder Polyethylenglykol zugegeben wird.
4. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich ein Resorptionsförderer, vorzugsweise Rizinusöl oder ein lipophiles oder amphiphiles Agens, beispielsweise Tween 80 (Polysorbat 80) oder Tween 20 (Polysorbat 20), Span oder Arlacel 20 (Sorbitan-Fettsäureester), Triacetin, DMSO, PEG oder Glycerol-fettsäureester zugegeben wird.
5. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von Wirkstofflösung zum Treibmittel Dimethylether zwischen 1 : 0,5 und 1 : 3, vorzugsweise zwischen 1 : 1 und 1 : 2 beträgt.
6. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur entspricht:

| | |
|-----------------------------|------------|
| Wirkstoff | 0,05—5,0% |
| Sojalecithin S 100 (Lipoid) | 8,0—14,0% |
| Cholesterol | 0,5—4,0% |
| Tocopherol | 0,3—1,0% |
| Wasser | ad 100,0% |
| Ethanol (96%ig) | 26,0—42,0% |

wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclome-

thason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann.

7. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur entspricht:

| | |
|-------------|------------|
| Wirkstoff | 0,05—5,0% |
| Eilecithin | 6,0—8,0% |
| Cholesterol | 0,8—1,6% |
| Tocopherol | 0,5% |
| Wasser | ad 100% |
| Ethanol | 30,0—35,0% |
| Rizinusöl | 0,3% |

wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclomethason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann.

8. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur entspricht:

| | |
|------------|------------|
| Wirkstoff | 0,05—5,0% |
| Lecithin | 0,5—2,0% |
| Tocopherol | 0,2—1,0% |
| Wasser | 30,0—60,0% |
| Ethanol | 20,0—40,0% |

wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclomethason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann.

9. Aerosolzubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es folgender Rezeptur entspricht:

| | |
|-----------------------------|---------|
| Wirkstoff | 0,05—5% |
| Sojalecithin S 100 (Lipoid) | 11,630% |
| Cholesterol | 1,163% |
| Tocopherol | 0,581% |
| Wasser | ad 100% |
| Ethanol (96%ig) | 36,047% |

wobei als Wirkstoff Beclomethason, Budesonid, DNCG, Fenoterol, Ipratropiumbromid, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin oder auch eine Mischung aus Beclomethason und Salbutamol, DNCG und Fenoterol, DNCG und Reproterol, DNCG und Salbutamol oder Fenoterol und Ipratropiumbromid eingesetzt werden kann.

10. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

11. Aerosolzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und Prophylaxe von Atemnot bei Atemwegserkrankungen wie Asthma oder allergischer Bronchitis.

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)